

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-298077

(43)Date of publication of application : 10.11.1998

(51)Int.CI.

A61K 31/495
// C07D295/08

(21)Application number : 09-107335

(71)Applicant : MITSUBISHI CHEM CORP

(22)Date of filing : 24.04.1997

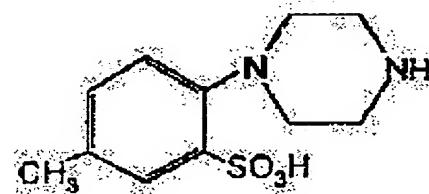
(72)Inventor : KAWASUMI HISASHI
KITADA YOSHI
SATO NAOYA

(54) AGENT FOR TREATING AND PREVENTING CARDIAC MYOPATHY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an agent for treating or preventing cardiac myopathy, having both improving action on cardiac function and life lengthening action, by using a specific readily obtainable piperazinylbenzenesulfonic acid derivative as an active ingredient.

SOLUTION: This agent for treating or preventing cardiac myopathy comprises a 2-(1-piperazinyl)-5-methylbenzenesulfonic acid derivative, its salt, its hydrate or its solvate as an active ingredient. 2-(1-Piperazinyl)-5-methylbenzenesulfonic acid derivative monohydrate is preferably among the compound of the formula. The medicine is effective especially for sudden cardiac myopathy and specific cardiac myopathy. A daily oral dose of the compound of the formula as the active ingredient is 0.01-1,000 mg per adult.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 16.04.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-298077

(43)公開日 平成10年(1998)11月10日

(51) Int.Cl.⁶
A 61 K 31/495
// C 07 D 295/08

識別記号
A B N

F I
A 61 K 31/495
C 07 D 295/08

A B N
A

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平9-107335

(22)出願日 平成9年(1997)4月24日

(71)出願人 000005968
三菱化学株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目5番2号
(72)発明者 川住 恒
神奈川県横浜市青葉区鶴志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内
(72)発明者 喜多田 好
神奈川県横浜市青葉区鶴志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内
(72)発明者 佐藤 尚哉
神奈川県横浜市青葉区鶴志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内
(74)代理人 弁理士 長谷川 曜司

(54)【発明の名称】 心筋症の治療、予防剤

(57)【要約】

【課題】 心筋症患者において心機能の改善作用を有し、かつ延命作用をも併せ持つことが期待される心筋症の治療または予防を可能にする医薬が求められていた。

【解決手段】 2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体、その塩、それらの水和物又は溶媒和物を有効成分とする心筋症の治療又は予防剤。

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体、その塩、それらの水和物又は溶媒和物を有効成分とする心筋症の治療又は予防剤。

【請求項2】 2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体一水和物を有効成分とする心筋症の治療又は予防剤。

【請求項3】 心筋症が突発性心筋症である請求項1又は2記載の心筋症の治療又は予防剤。

【請求項4】 心筋症が特定心筋症である請求項1又は2記載の心筋症の治療又は予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、心筋症の治療又は予防剤に関し、より詳細には2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体、その塩、それらの水和物又は溶媒和物を有効成分とする心筋症の治療又は予防剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 突発性心筋症、特定心筋症等の心筋症は、それぞれ原因不明、もしくはある特定の原因によってその病態症状が出現し、いったん発症すると極めて致死性の高い疾患群の総称として定義されており、この疾患群に対する早急な治療法の確立が求められている (Report of the 1995 WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathy. Circulation. 93: 841-842, 1996; 厚生省特定疾患突発性心筋症調査研究班 (班長: 戸嶋裕徳、第一, II期班長: 河合忠一) : 突発性心筋症 (idiopathic cardiomyopathy) 診断の手引き 1986)。この疾患群の代表例の一つとして挙げられる突発性拡張型心筋症については、その治療法として米国など海外では心移植による治療法が一般化しているが、現在、我が国では心移植による心筋症患者の治療は事実上不可能に近く、毎年多くの国内患者が移植手術を求めて海外に渡っている。また一方では、突発性心筋症を含む全ての心筋症症候群に対して、薬剤治療による有効な治療法の確立が強く求められている。現在臨床的には、この疾患群の病態症状に対する対症療法として、心臓の急性ポンプ不全にはβ受容体刺激剤や強心剤などが、また心筋エネルギー代謝の改善作用を目的としてβ受容体遮断剤が、又は局所心筋血流量の改善を目的としてCaチャネル拮抗剤などがそれぞれ心機能の改善を目的として用いられている。

【0003】しかし、上記のような既存薬は一時的には心臓の機能、エネルギー代謝、もしくは局所血流量を改善する効果を有するものの、心機能の改善効果と相関して最終的に患者の生存率を明確に延長する様な効果は得

2

られていない。致死性の極めて高い心筋症患者の治療においてはまず患者を延命させることが第一であり、直接に心機能を改善し、かつ患者を延命させるような効果を併せ持った薬剤は未だ存在しない。すなわち、現状において心筋症患者についての薬物学的な治療は依然として不十分であるとされており、上記のような条件を満たした薬剤の開発は医療上の急務とされている。

【0004】ところで、心筋又は血管平滑筋の細胞内カルシウムイオンの過蓄積を抑制する作用を有するアミノベンゼンスルホン酸誘導体が知られている (特開平3-7263号公報)。これらの化合物については、β受容体刺激剤様の作用、β受容体遮断剤様の作用、またはCa²⁺チャネル拮抗剤様の作用を有さず心筋障害、心臓刺激伝導障害等を抑制または軽減し、虚血性心疾患、心不全、高血圧あるいは不整脈等に対して有用な予防又は治療剤となりうる事が開示されている (特開平3-7263号公報及び特開平4-139127号公報)。しかしながら、これらの刊行物には、2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体、その塩、それらの水和物又は溶媒和物が突発性心筋症、特定心筋症等の心筋症の治療または予防に有用であること、心筋症に対する延命効果を有することは、何ら示唆ないし教示されていない。

【0005】

【本発明が解決しようとする課題】 本発明は、突発性心筋症、特定心筋症等の心筋症の治療または予防を可能にする医薬を提供することを目的としている。より具体的には、これらの心筋症患者において心機能の改善作用を有し、かつ延命作用をも併せ持つ心筋症の治療または予防を可能にする医薬を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記の課題を解決すべく銳意努力した結果、上記の2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体、その塩、それらの水和物又は溶媒和物が心筋症症状に対しても心機能改善作用等の好ましい作用を有し、かつ心筋症患者に対する延命効果をも併せ持つことを見い出し本発明を完成するに至った。

【0007】 すなわち、本発明の要旨は、2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体、その塩、それらの水和物又は溶媒和物を有効成分とする心筋症の治療又は予防剤に関する。

【0008】 本発明の好ましい様態としては、2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体一水和物を有効成分とする心筋症の治療又は予防剤が挙げられ、さらには(1) 上記の有効成分を含む突発性心筋症の治療又は予防剤、(2) 上記の有効成分を含む特定心筋症の治療又は予防剤が挙げられる。

【0009】 また、本発明の別の様態として、上記の医薬を哺乳類動物に投与することにより心筋症を予防及び治療する方法、上記の医薬を哺乳類動物に投与すること

(3)

により心筋症における低下した心機能を改善する方法、上記の医薬を哺乳類動物に投与することにより心筋症における生存率を改善する方法が提供される。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明における心筋症とは、突発性心筋症、特定心筋症を広く含む心筋症候群をさす。突発性心筋症の具体的な例としては、拡張型心筋症、閉塞性肥大型心筋症、非閉塞性肥大型心筋症、拘束型心筋症等が挙げられ、特定心筋症の具体的な例としては、産褥心、アルコール性心筋疾患、原発性心内膜線維弾性症、心筋炎、神経・筋疾患に伴う心筋疾患、結合織病に伴う心筋疾患、栄養性心疾患、代謝性疾患に伴う心疾患、アミロドーシス・サルコイドーシスに伴う心疾患等が挙げられる。

【0011】本発明の医薬の有効成分である2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体は、下記式で表される。

【化1】



【0012】上記2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体の塩としては、塩酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩や、酢酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、メタスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。塩や遊離形態の化合物の他、これらの任意の水和物あるいは溶媒和物を本発明の有効成分として用いてもよい。上記の溶媒和物を形成し得る溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル、塩化メチレン等が挙げられる。本発明の医薬の有効成分としては、2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体一水和物が最も好ましい。

【0013】本発明の医薬の有効成分である2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体は、それ自身が特開平3-7263号公報及び特開平4-139127号公報に開示された公知の化合物であり、例えば特開平3-7263号公報の実施例1に記載の方法により容易に合成することができ、当業者が容易に入手することができる化合物である。なお、その塩、それらの水和物又は溶媒和物は、公知の方法に従って合成することができる。

【0014】いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、上記の2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体は、遺伝的に突発性心筋症を発症する動物モデルにおいて、その病態症状の悪化と共に進行する心機能の低下を改善する作用を有しているので、本発明の医薬は突発性心筋症候群の予防や治療に有効である。

(3)

4

る。

【0015】特に、本発明の医薬は遺伝的に突発性心筋症を発症する動物モデルにおいて、上記の様な好ましい薬理作用を有する上に、この病態動物の死亡率を減少させる作用を有している。従って、本発明の医薬は、突発性心筋症において心機能の低下を改善するだけでなく、この致死性の高い疾患群の治療上もっとも重要かつ最終的な目標である生存率の改善効果をも併せ持っているといえる。

【0016】また、本発明の医薬は、低下した心機能の改善効果と心筋症における延命効果を有することから、上記の様な遺伝的に発症する突発性心筋症に限定されることなく、他の突発性心筋症、特定心筋症、および同様の病態生理を示す心筋炎等の心疾患の予防や治療に用いることが可能である。

【0017】本発明の医薬の有効成分である2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体、その塩、それらの水和物又は溶媒和物は、それ自身を医薬として患者に投与してもよいが、一般には、これらの有効成分の一種または2種以上を含む医薬組成物を製造して患者に投与することが好適である。このような医薬組成物として、錠剤、カプセル剤、細粒剤、散剤、丸剤、トローチ、舌下剤、又は液剤などの経口投与の製剤、あるいは注射剤、座剤、軟膏、貼付剤などの非経口投与用の製剤を例示することができる。

【0018】経口投与用の錠剤又はカプセル剤は、通常は単位投与物として提供され、結合剤、充填剤、希釈剤、打錠剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、香味剤及び湿潤剤のような通常の製剤用担体を添加して製造することができる。錠剤は、この当業界で周知の方法に従って、例えば、腸溶性コーティング剤を用いてコーティングすることができ、例えばセルロース、マンニトール、又はラクトース等の充填剤；澱粉、ポリビニルポリビロリドン、澱粉誘導体、又はナトリウム澱粉グリコラート等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤；ラウリル硫酸ナトリウム等の湿潤剤を用いて製造してもよい。

【0019】経口投与用の液剤は、例えば水性又は油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ剤又はエリキシル剤等の他、使用前に水又は適当な媒体により再溶解されうる乾燥製剤として提供される。このような液剤には、通常の添加剤、例えばソルビール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル又は水素化食用脂肪のような沈殿防止剤、レシチン、ソルビタンモノオレート、アラビアゴムのような乳化剤、アーモンド油、精製ココナッツ油、油状エステル（例えばグリセリンのエステル）、プロピレングリコール、エチルアルコールのような（食用油も包含しうる）非水性媒体、p-ヒドロキシ安息香酸のメチルエステル、エチルエステル、もしくはプロピルエステル、又は

(4)

5

ソルビン酸のような保存剤及び必要に応じて通常の香味剤又は着色剤を配合することができる。

【0020】経口投与剤の製剤は、混合、充填、又は打錠などの当業界で周知の方法により製造することができる。また、反復配合操作を用いて多量の充填剤等を使用した製剤中に有効成分を分布させてもよい。非経口投用の製剤は、一般には有効成分である化合物と滅菌媒体とを含有する液体担体投与量製剤として提供される。非経口投用の溶剤は、通常、化合物を媒体に溶解させて滅菌濾過し、次に適当なバイアル又はアンプルに充填して密封することにより製造される。安定性を高めるために組成物を凍結させた後にバイアル中に充填し、水を真空下で除去してもよい。非経口懸濁液は実質的に非経口溶液の場合と同じ方法で製造されるが、有効成分を媒体に懸濁させてエチレノキシド等により滅菌することにより好適に製造できる。また、有効成分が均一分布となるように必要に応じて界面活性剤、潤滑剤等を添加してもよい。

【0021】有効成分である上記化合物の投与量は、治療や予防の目的、治療または予防すべき疾患の種類、患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定すればよいが、通常の場合、成人一日あたり経口投与により0.01mg～1000mg程度を投与することができる。このような投与量を1日あたり1～数回に分けて投与するのが望*

元素分析：一水和物結晶理論値：C: 48.16、H: 6.62、N: 10.21、S: 11.69

実測値：C: 48.16、H: 6.55、N: 10.09、S: 11.87

(参考) 無水物結晶理論値：C: 51.54、H: 6.29、N: 10.93、S: 12.51

【0024】以下、実施例においては薬物として2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体一水和物を用いた。

実施例1：心筋症における心機能低下に対する改善効果日本チャールズリバー株式会社より購入した自然発症心筋症ハムスター(Bio. 14.6) 30匹を無作為に3群に分け、その内2群については、本発明の医薬3mg/kg/day(薬物低用量群)、及び本発明医薬10mg/kg/day(薬物高用量群)を飲水投与し、また残り1群については水道水を与えた(障害対照群)。また、正常対照群として、同様に日本チャールズリバー株式会社より購入した正常対照ハムスター(F1B) 10匹を用い、計4群の実験とした。

【0025】この自然発症の心筋症ハムスターのモデルにおいては生後日数30日前後から150日前後にかけて心筋症症状が遺伝的に発現することが知られている(Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 62(7): 891-898, 1983)。薬物はこの心筋症が発症する期間である生後日数30日から150日まで連続投与し、投与終了日に心臓を摘出した。摘出した心臓をランゲンドルフ法に従いクレブス-ヘンゼライト液(37°C, 95%O₂-5%CO₂を通気)で灌流し

(6)

* ましい。

【0022】

【実施例】

合成例1：2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体一水和物の製造

特開平3-7263号公報の実施例1に記載された方法に従つて、2-フルオロ-5-メチルベンゼンスルホン酸 0.76gとピペラジン 3.44gとをヨウ化銅 0.76gおよび銅粉 0.26gの共存下で封管中 160°Cで8時間反応させた後、反応生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: クロロホルム: メタノール: 酢酸=100: 100: 3)で精製して、2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体の無水晶を得た(0.67g、収率 65.0%)。

【0023】5mlのナスフラスコに、上記の2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体の無水晶 0.4506g及び蒸留水 1.35mlを加え、5°Cで2時間攪拌した。吸引濾過により懸濁液から結晶を回収し、次いで、ナスフラスコに残った結晶を濾液で洗い込み回収した。あわせた結晶を 50°C、90mmHgで3時間乾燥し、白色の2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸誘導体一水和物 0.4485g(収率 93.0%)を得た。下記に示す元素分析の結果から、本化合物が一水和物であることが確認された。

元素分析：一水和物結晶理論値：C: 48.16、H: 6.62、N: 10.21、S: 11.69

実測値：C: 48.16、H: 6.55、N: 10.09、S: 11.87

(参考) 無水物結晶理論値：C: 51.54、H: 6.29、N: 10.93、S: 12.51

た。灌流圧は100mmHgとした。心基部に2本の白金電極をつけ電気刺激装置で刺激し(毎分280拍、刺激時間3ミリ秒)、その時の左心室の内圧変化をクレブス-ヘンゼライト液を充填したポリエチレンチューブを介して血圧測定用トランステューサーに導き左心室内圧変化を測定した。また、同左心室内圧信号を微分アンプに入力して、左心室内圧上行脚、並びに下行脚の最大変化率(LV(+)dP/dtmax, LV(-)dP/dtmax)を測定した。さらに左心室内圧、及びその変化率の波形の対応から拡張終期を定め、左心室拡張終期圧(LVEDP)を測定した。心機能の指標としては、上記の3つ(LV(+)dP/dtmax, LV(-)dP/dtmax, 及びLVEDP)の値を用いた。一方、同様に購入したF1Bハムスター、及びBio14.6ハムスター(各10匹)について、それぞれ生後日数30日の段階で、上記の方法と同様に3つの指標について測定した。

【0026】この結果、正常対照群(F1B)においては、生後日数150日における心機能の値は、30日齢における前値と同様に生理学的に正常な範囲内(LV(+)dP/dtmaxの変化: 110.62%, LV(-)dP/dtmaxの変化: 86.52%)にあるのに対して、障害対照群における150日齢での値はLV(+)dP/dtmaxに関しては心筋症発症前値の43.89%, LV(-)dP/dtmaxに関しては前値の34.71%、と大幅かつ有意な減少が認められた。この大幅な心機能の

BEST AVAILABLE COPY

(5)

7

低下に対して本発明の医薬は用量依存的に有意な改善作用を示した。この改善度を150日齢における障害対照群から正常対照群までの回復率として表すと、LV(+)dP/dtmaxに関してはそれぞれ低用量群で78.33%、高用量群で102.32%、またLV(-)dP/dtmaxに関してはそれぞれ低用量群で92.37%、高用量群で113.99%であった。結果を下記表1及び表2に示す。一方、左心室拡張終期圧(LVEDP)は正常対照群においては生後日数30日、並びに150日においても生理的な範囲である5mmHg以下の値を*

左心室内圧上行脚の最大変化率(LV(+)dP/dtmax) [mmHg/秒]

8

*示したのに対し、障害対照群においては生後30日(6.3mmHg)に比べ150日齢では約2.73倍(17.2mmHg)まで上昇した。対照的に、薬物投与群におけるLVEDP値はそれぞれ、低用量においては2.6mmHg、高用量では2.0mmHgの低値にとどまった。結果を下記表3に示す。以上より、本発明の医薬は心筋症における心機能の低下に対して、強力な改善作用を有することが示唆された。

【0027】

【表1】

		生後日数 [日]	
		30	150
正常対照群		7232±157	8000±223
障害対照群		7628±78	3348±70
本発明医薬	薬物低用量群(3mg/kg/day p.o.)	—	6992±126
	薬物高用量群(10mg/kg/day p.o.)	—	8108±173

*値は平均値±標準誤差で表した。(以下の結果についても同様)

【0028】

※※【表2】

左心室内圧下行脚の最大変化率(LV(-)dP/dtmax) [mmHg/秒]

		生後日数 [日]	
		30	150
正常対照群		5548±111	4800±172
障害対照群		5676±104	1970±21
本発明医薬	薬物低用量群(3mg/kg/day p.o.)	—	4584±107
	薬物高用量群(10mg/kg/day p.o.)	—	5196±97

【0029】

【表3】

(6)

9

10

左心室拡張終期圧(LVEDP) [mmHg]

		生後日数 [日]	
		30	150
正常対照群		5.0 ±0.2	2.4 ±0.1
障害対照群		6.3 ±0.3	17.2±0.3
本発明医薬	薬物低用量群 (3mg/kg/day p.o.)	—	2.6 ±0.1
	薬物高用量群 (10mg/kg/day p.o.)	—	2.0 ±0.2

【0030】実施例2：心筋症における長期延命効果
実施例1と同様に購入した心筋症ハムスター (Bio. 14. 6) 285 匹を無作為に3群に分け、その内2群については、本発明の医薬3mg/kg/day (薬物低用量群)、及び本発明医薬10mg/kg/day (薬物高用量群) を飲水投与し、また残り1群については水道水を与え (障害対照群)、計3群の実験とした。薬物は心筋症がほぼ完全に発症した時期 (生後日数150日) から投与を始め、投与の終了を障害対照群の動物が100%死亡する時点までとした。期間中の群ごとの死亡例を時間に対してプロットして生存曲線を描き、生存率を算出した。

【0031】この結果、障害対照群の中で初めて死亡例が観察された日 (初死亡日) は生後193日であったのに対し、薬物投与した群では低用量群において生後213日 (障害対照群に対して20日延長)、高用量群では243日 (同様に50日延長) になった。また、各群の死亡率が75%に達した時、すなわち生存率が25%にまで低下した日 (25%生存時間) は障害対照群においては生後411日であったのに対して、低用量の本発明の医薬を投与した群では439日 (障害対照群に対して28日延長) であった。高用量群では試験期間の終了時 (生後日数467日) までに生存率が25%まで低下しなかった (最終生存率=25.3%) ため、薬物高用量

群における25%生存時間は467日以上 (障害対照群に対して56日以上延長) となった。また、この時点で最終的に生き残った動物数 (生存匹数) は、それぞれ低用量群においては14匹、高用量群においては24匹となつた。試験期間中の生存曲線を各群間で統計学的に比較検討した結果、本発明の医薬を投与した群の生存率は障害対照群の生存率に対して有意に改善されていた (P < 0.0001、検定: Log-rank Test の後に多重比較により有意水準の調整 (Bonferroni型の調整) を行った。)。結果を図1に示す。

【0032】

【発明の効果】本発明の医薬は、心筋症病態下における心機能の低下を顕著に改善する作用を有するとともに、突発性の心筋症において長期的に生存率を改善し、延命させる効果を有している。従って、本発明の医薬は突発性の心筋症に限らず同様な心機能の低下が起こる他の心筋症疾患、例えば種々の特定心筋症及び心筋炎などに対しても広く有効であり、予防的にも治療的にも極めて優れた有効性を持つものである。

【0033】

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の医薬が、心筋症における長期延命試験において延命作用を有することを示す図である。

(7)

【図1】

